

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
4 avril 2002 (04.04.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/26216 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : **A61K 9/70**,
31/4178

(FR). **SOURNAC, Michel** [FR/FR]; 15, rue Ournac,
F-31400 Toulouse (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/02980

(74) Mandataires : **MARTIN, Jean-Jacques** etc.; Cabinet
Regimbeau, 20 Rue des Chazelles, F-75847 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international :
26 septembre 2001 (26.09.2001)

(81) États désignés (*national*) : AU, BR, CA, CN, JP, MX, US,
ZA.

(25) Langue de dépôt : français

(84) États désignés (*régional*) : brevet européen (AT, BE, CH,
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, TR).

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0012197 29 septembre 2000 (29.09.2000) FR

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US
seulement*

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : **PIERRE
FABRE MEDICAMENT** [FR/FR]; 45, place Abel Gance,
F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues*

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) :
BOUGARET, Joël [FR/FR]; Le Moulin de Souleilla,
F-31460 Francarville (FR). **LIOZOU, Laurent**
[FR/FR]; 56, chemin de Malbou, F-31240 L'Union

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.*

(54) Title: PHARMACEUTICAL OXAN PREPARATION

(54) Titre : PREPARATION PHARMACEUTIQUE A BASE D'OXANS

(57) Abstract: The invention concerns a topical pharmaceutical preparation, characterised in that it consists of the combination of an oxan and a pharmaceutically acceptable excipient for transdermal delivery of said oxan.

(57) Abrégé : Préparation pharmaceutique topique, caractérisée en ce qu'elle est constituée par l'association d'un oxan et d'un excipient pharmaceutiquement acceptable permettant l'administration transdermique dudit oxan.



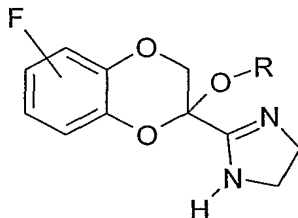
WO 02/26216 A1

PREPARATION PHARMACEUTIQUE A BASE D'OXANS

La présente invention concerne de manière générale des préparations pharmaceutiques topiques constituées par l'association d'un principe actif, à savoir un oxan, et d'un
5 excipient pharmaceutiquement acceptable permettant l'administration transdermique dudit principe actif.

Dans le cadre de la présente demande, on désignera par oxan tous dérivés d'imidazoline dotés de propriétés antagonistes des récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques et en particulier :

- 10 . l'idazoxan ou 2-(1,4-benzodiosan-2-yl)-2-imidazoline sous forme de base libre ou de chlorhydrate (tel que décrit dans le brevet GB 2 068 376) ;
- . les alcoxy-idazoxans, c'est-à-dire les 2-(2-alcoxy-1,4-benzodioxan-2-yl)-2-imidazolines), en particulier le 2-méthoxy-
15 et le 2-éthoxy-idazoxan (tels que décrits dans le brevet EP 92 328) ;
- . les dérivés fluorés de benzodioxanne imidazolines de formule :



dans laquelle :

- R représente un groupe alcoyle ou alcényle linéaire, ramifié ou cyclisé, comprenant 1 à 7 atomes de carbone, ou
20 un groupe benzyle, et
- l'atome de fluor peut occuper la position 5, 6, 7 ou 8 ;
(tels que décrits dans le demande de brevet français n° 99 08302).
- 25 . les dérivés de 2,3-dihydroxybenzofuranne disubstitués en position 2 tels que l'efaroxan, c'est-à-dire le 2-[2-(2-éthyl-2,3-dihydroxybenzofuranyl)]-2-imidazoline, ou le dexefaroxan qui peut être préparé par le procédé décrit dans la demande de brevet international WO-0002836.

Les différents oxans susceptibles d'entrer dans la composition des préparations pharmaceutiques objet de la présente invention peuvent être utilisés sous la forme de leurs mélanges racémiques, de différentes formes ou mélanges 5 énantiomères, sous la forme de base libre ou bien de sels d'addition d'acide avec des acides pharmacologiquement acceptables, en particulier le chlorhydrate.

La présente invention concerne donc de telles préparations pharmaceutiques topiques qui peuvent se présenter sous 10 différentes formes galéniques en particulier sous la forme de crèmes, pommades, gels, distributeurs aérosol ou spray filmogène, ou encore sous la forme d'un dispositif matriciel transdermique.

Plus particulièrement, la présente invention a pour objet 15 une préparation pharmaceutique transdermique contenant comme principe actif l'efaroxan ou 2-[2-(2-éthyl-2, 3-dihydrobenzofuranyl)]-2-imidazoline sous forme base ou chlorhydrate, ainsi que le mode d'obtention de cette préparation. Plus spécifiquement, la présente invention concerne 20 un dispositif transdermique formulé de manière à permettre l'absorption d'efaroxan à travers la peau, cette dernière permettant de prolonger l'activité thérapeutique de cette molécule. Ce dispositif matriciel comprend un support, une matrice adhésive polymérique et un protecteur.

25 La voie transdermique est une voie d'administration reconnue afin de palier les inconvénients des autres voies d'administration, et en particulier afin de permettre l'installation progressive de taux plasmatiques réguliers, dans le cas d'une administration répétée. De plus, cette voie 30 d'administration améliore la compliance du malade au traitement, ce qui est plus particulièrement vrai dans le cas des patients susceptibles d'un recours thérapeutique à base d'efaroxan.

L'efaroxan est un composé antagoniste puissant et sélectif des récepteurs α_2 -adrénergiques, dont les utilisations

thérapeutiques pourraient bénéficier soit au traitement de la maladie d'Alzheimer, soit à celui de la paralysie supranucléaire progressive (PSP).

De manière générale pour tout médicament, une élévation
5 brutale des taux plasmatiques est capable d'entraîner la survenue d'effets indésirables ; dans le cas de l'efaroxan, ces derniers sont de type cardio-vasculaires.

Enfin, de par leur nature, les molécules sont plus ou moins absorbées à travers la peau humaine ; dans le cas du
10 dexefaroxan, des études préliminaires de perméation cutanée in vitro sur peaux animales, ont mis en évidence l'existence de flux significatifs laissant envisager comme probable la possibilité d'administrer par cette voie, des quantités thérapeutiques chez l'homme. En effet, à partir de solutions
15 hydroalcooliques (10 % m/v), des quantités cumulées à 24 heures ont été mises en évidence, respectivement de l'ordre de 8.5 mg/cm² pour la forme base, et de l'ordre de 1.0 mg/cm² pour la forme chlorhydrate. Ces valeurs sont suffisamment importantes pour permettre de viser l'administration quotidienne à partir
20 d'un dispositif transdermique d'une quantité d'efaroxan base ou chlorhydrate de l'ordre du mg. Citons également le cas de l'idazoxan, pour lequel à partir de solutions hydroalcooliques (10 % m/v), des quantités cumulées à 24 heures ont été mises en évidence, respectivement de l'ordre de 5 mg/cm² pour la forme
25 base et de l'ordre de 0.25 mg/cm² pour la forme chlorhydrate.

Ainsi, dans le but d'améliorer les possibilités de traitement thérapeutique à base d'oxans, la présente invention vise en particulier une nouvelle forme galénique transdermique et son procédé de préparation.

30 Selon l'invention, on propose donc la réalisation de dispositifs matriciels adhésifs pour l'administration d'oxans, et en particulier de dexefaroxan sous forme base ou chlorhydrate. Cette invention regroupe d'une part plusieurs

formulations, et d'autre part celle de leur procédé de fabrication.

L'objectif précédemment évoqué est obtenu grâce à une nouvelle formulation de type matricielle contenant le principe
5 actif, une matrice adhésive et des excipients de formulation. Plus précisément, on préconise selon l'invention, un dispositif adhésif pour l'administration systémique de dexefaroxan ou de l'un de ses sels, ledit système comprenant un support, un protecteur et une matrice auto adhésive active (MAAA)
10 caractérisée par :

- a) 40 à 95 parties en poids de copolymères constitutifs de MAAA ;
- b) 5 à 40 parties en poids de plastifiants ou solvants de
15 fabrication ;
- c) 5 à 20 parties en poids d'un oxan ;
- d) 0 à 20 parties en poids d'agent solubilisant et/ou d'adjuvant de perméation.

20 Selon une caractéristique particulière de l'invention le copolymère adhésif est composé soit d'un ou plusieurs polyacrylates adhésifs, soit d'un ou plusieurs polymères hydrophiles, soit de polymères siliconés.

Ce copolymère adhésif peut être un copolymère acrylique
25 adhésif formé d'au moins deux des monomères parmi les produits ci-après désignés, l'acide acrylique, le butylacrylate, le 2-éthylhexylacrylate, le vinylacétate, le méthylacrylate, le glycidylméthacrylate, le 2-hydroxyéthylacrylate, le méthylméthacrylate, la n-vinylpyrrolidone, le butylméthacrylate,
30 les esters méthacryliques et le diméthylaminoéthylméthacrylate.

Selon une caractéristique particulière de l'invention, le polymère hydrophile est obtenu par combinaison d'alcool polyvinylique et de polyvinylpyrrolidone.

Selon une caractéristique particulière de l'invention, l'adjuvant plastifiant fait partie soit de la famille des huiles minérales tel que le glycérol, soit de produits obtenus par polymérisation de l'éthylène et de préférence de type
5 polyéthylène glycol de masse moléculaire comprise entre 200 et 8 000.

Selon une caractéristique particulière de l'invention, on fait appel à titre de polymère au polydiméthylsiloxane, obtenu par condensation d'un silanol sur une résine silicate.

10 Selon un mode de réalisation particulier du dispositif matriciel selon l'invention, la matrice comprend, pour un total de 100 parties en poids :

a) 60 à 80 parties en poids d'un copolymère acrylique adhésif et autoréticulable, sous la forme d'une solution à
15 environ 47.5 % p/v de copolymère 2-éthylhexylacrylate, glycidylmétacrylate, 2-hydroxyéthylacrylate, vinylacétate et en tant qu'agent de réticulation, de polybutyltitanate, ledit copolymère adhésif "prêt à l'emploi" ayant une température de transition vitreuse de -50°C ;

20 b) 0.5 à 10 parties en poids de polyvidone ;

c) 5 à 15 parties en poids de dexefaroxan sous forme chlorhydrate ;

d) 0 à 2 parties en poids d'antioxydant ;

25 e) 0 à 15 parties en poids d'un ou plusieurs promoteurs d'absorption.

Selon un autre mode de réalisation particulier du dispositif matriciel selon l'invention la matrice comprend pour un total de 100 parties en poids :

30 a) 60 à 80 parties en poids d'un copolymère acrylique adhésif et autoréticulable, sous la forme d'une solution à environ 47.5 % p/v de copolymère acide acrylique, butylacrylate, 2-éthylhexylacrylate, vinylacétate et, en tant qu'agent de réticulation, d'acétylacétonate d'aluminium, ledit copolymère

adhésif "prêt à l'emploi" ayant une température de transition vitreuse de -50°C ;

b) 0.5 à 10 parties en poids de polyvidone ;

5 c) 5 à 15 parties en poids de dexefaroxan sous forme chlorhydrate ;

d) 0 à 2 parties en poids d'antioxydant ;

e) 0 à 15 parties en poids d'un ou plusieurs promoteurs d'absorption.

10 Selon un autre mode de réalisation particulier du dispositif matriciel selon l'invention, la matrice comprend pour un total de 100 parties en poids :

a) 30 à 60 parties en poids d'un copolymère acrylique adhésif, sous la forme d'une solution à environ 60 % p/v de copolymère diméthylaminoéthylméthacrylate, esters méthacryliques
15 et en tant qu'agent de réticulation, d'acide succinique, et en tant qu'agent plastifiant d'acétyltributylcitrate ;

b) 0.5 à 10 parties en poids de polyvidone ;

c) 5 à 10 parties en poids de dexefaroxan sous forme chlorhydrate ;

20 d) 0 à 2 parties en poids d'antioxydant ;

e) 0 à 15 parties en poids d'un ou plusieurs promoteurs d'absorption.

25 Selon un autre mode de réalisation particulier du dispositif matriciel selon l'invention, la matrice comprend pour un total de 100 parties en poids ;

a) 5 à 20 parties en poids d'alcool polyvinylique ;

b) 20 à 60 parties en poids de polyvidone ;

c) 10 à 30 parties en poids de glycérol ;

d) 10 à 30 parties en poids de polyéthylénéglycol ;

30 e) 5 à 15 parties en poids de dexefaroxan sous forme chlorhydrate ;

f) 0 à 2 parties en poids d'antioxydant ;

g) 0 à 15 parties en poids d'un ou plusieurs promoteurs d'absorption.

Selon un autre mode de réalisation particulier du dispositif matriciel selon l'invention la matrice comprend pour un total de 100 parties en poids ;

- a) 70 à 95 parties en poids de polymère silicone ;
- 5 b) 5 à 15 parties en poids de dexefaroxan sous forme chlorhydrate ;
- c) 0 à 2 parties en poids d'antioxydant ;
- d) 0 à 15 parties en poids d'un ou plusieurs promoteurs d'absorption.

10 Selon un autre mode de réalisation particulier du dispositif matriciel selon l'invention, la formulation topique comprend pour un total de 100 parties en poids ;

- a) 5 à 30 parties en poids de polymère polysaccharidique ;
- b) 1 à 15 parties en poids de dexefaroxan sous forme
- 15 chlorhydrate ;
- c) 5 à 30 parties en poids d'éthanol ;
- d) 20 à 60 parties en poids d'eau ;
- e) 0 à 15 parties en poids d'un ou plusieurs promoteurs d'absorption.

20 Selon un autre mode de réalisation particulier du dispositif matriciel selon l'invention, la formulation topique comprend pour un total de 100 parties en poids :

- a) 2 à 40 parties en poids de carbomer ;
- b) 1 à 15 parties en poids de dexefaroxan sous forme
- 25 chlorhydrate ;
- c) 5 à 25 parties en poids d'alcool isopropylique ;
- d) 5 à 25 parties en poids de polyoxyéthylène alkyl ether ;
- e) 5 à 25 parties en poids d'esters acides gras ;
- f) 5 à 25 parties en poids d'esters d'alcools gras ;
- 30 g) 0 à 15 parties en poids d'un ou plusieurs promoteurs d'absorption.

Selon une caractéristique additionnelle de la présente invention, le dispositif matriciel comprend en outre un ou plusieurs promoteurs d'absorption, préférentiellement

sélectionnés parmi les alcools, glycols, polyglycols, amides du type pyrrolidone et dérivés, surfactants du type non ioniques, polysorbates, alkyléthers, aryléthers, poloxamers, acides gras saturés ou insaturés, à chaîne carbonée comprise entre C₅ et C₃₀,
5 alcools gras, glycérides polyglycolysés seuls ou mélangés, glycols esters de propylène glycol ou de polyglycérol, esters d'acides gras du type polyol, alkylglycéryl éther, propylène glycol, glycérine, polyoxyéthylène glycérol, polyglycérol, sorbitan, polyoxyéthylène sorbitan, polyoxyéthylène castor oil,
10 alkyl éther, esters de sucres, dérivés de collagènes, huiles essentielles terpéniques, composés du type m-diéthyltoluamide, composés antipurigineux du type crotamiton, composés du type phospholipides, dérivés de la lécithine, dérivés de la néo hespéridine dihydrochalcone.

15 La présente invention concerne également un procédé de préparation d'un dispositif matriciel adhésif transdermique impliquant la mise en œuvre des étapes successives suivantes :

. préparer un prémélange de principe actif dans le(s) cosolvant(s) de l'adhésif ou dans un solvant supplémentaire de
20 fabrication, afin d'obtenir soit une solution, soit une dispersion ;

. ajouter au prémélange précédent les quantités nécessaires de plastifiants et d'adhésif ;

. déposer directement le mélange sur un film support de
25 préférence de type polyester siliconé, de façon à obtenir une couche d'épaisseur comprise entre 50 et 100 g/m² (exprimée en grammage sec) ;

. sécher l'enduction ainsi obtenue afin d'évaporer les solvants de fabrication et permettre la réticulation des
30 polymères, par séchage progressif à une température comprise entre 50°C et 110°C, et préférentiellement via des modes de séchage différents ;

. contre-coller sur l'enduction séchée un film occlusif par exemple de type polyester ;

. découper à la surface désirée et conditionner en sachet.

Enfin, la présente invention s'étend également, de façon générale à l'utilisation d'un oxan tel que défini précédemment pour la fabrication d'une préparation pharmaceutique topique
5 destinée au traitement de la lipolyse et de l'obésité ou encore au traitement de la maladie d'Alzeihmer, la paralysie supranucléaire progressive (PSP), la maladie de Parkinson et/ou la dépression.

On aura de préférence recours à une préparation
10 pharmaceutique topique sous la forme d'une crème, pommade, gel, distributeur aérosol ou spray filmogène pour le traitement de la lipolyse et de l'obésité, alors que pour le traitement de la maladie d'Alzeihmer, la paralysie supranucléaire progressive, la maladie de Parkinson et de la dépression, il sera plus
15 volontiers fait appel à un dispositif matriciel transdermique.

Selon l'invention, on préconise également un procédé de fabrication pour la préparation dudit système matriciel transdermique, qui implique la succession des étapes suivantes décrites de manière plus détaillée :

20 i) préparer un prémélange de principe actif dans le(s) cosolvant(s) de l'adhésif ou dans un solvant supplémentaire de fabrication ;

ii) ajouter au prémélange i) les quantités nécessaires de plastifiants et de polymères adhésifs ou non adhésifs ;

25 iii) déposer directement le mélange ii) sur un film support de préférence de type polyester siliconé, de façon à obtenir une couche d'épaisseur comprise entre 50 et 100 g/m² (exprimée en grammage sec) ;

iv) sécher l'enduction ainsi obtenue afin d'évaporer les
30 solvants de fabrication et permettre la réticulation des polymères, par séchage progressif à une température comprise entre 50°C et 110°C, et préférentiellement via des modes de séchage différents ; dans l'enduction, le principe actif se

présente ainsi soit sous forme de solution, soit sous forme de dispersion moléculaire ;

v) contre-coller sur l'enduction séchée un film occlusif par exemple de type polyester.

5 De préférence, on utilisera pour constituer MAAA les composés suivants, seuls ou en association ;

a) soit un copolymère acrylique de masse moléculaire faible à moyenne, à fonctionnalité alcoolique, caractérisé par la présence de 4 monomères de base comme le 2-éthylhexylacrylate, le glycidylméthacrylate, le 2-hydroxyéthylacrylate et le vinylacétate. Ce copolymère acrylique (par exemple DURO-TAK® 387-2516 de la société National Starch & Chemical) est un adhésif autoréticulé "prêt à l'emploi" disponible sous la forme d'une solution organique de densité théorique proche de 0.90 g/cm³, de viscosité relative comprise entre 3.1 et 4.2 et de viscosité moyenne sur Brookfield (à 25°C, 12 trs/min, mobile n°3) comprise entre 2 700 et 6 000 mPa.s ;

b) soit un copolymère acrylique de masse moléculaire faible à moyenne, à fonctionnalité carboxylique, caractérisé par la présence de 4 monomères de base comme l'acide acrylique, le butylacrylate, le 2-éthylhexylacrylate et le vinylacétate. Ce copolymère acrylique (par exemple DURO-TAK® 387-2052 de la société National Starch & Chemical) est un adhésif autoréticulé "prêt à l'emploi" disponible sous la forme d'une solution organique de densité théorique proche de 0.92 g/cm³, de viscosité relative comprise entre 2.5 et 2.9 et de viscosité moyenne sur Brookfield (à 25°C, 12 trs/min, mobile n°3) comprise entre 1 500 et 4 000 mPa.s ;

c) soit un copolymère acrylique cationique, caractérisé par la présence de monomères de type diméthylaminoéthylméthacrylate et esters méthacryliques. Ce copolymère acrylique (par exemple EUDRAGIT E100® de la société Rohm) est disponible sous la forme d'un granulé dont la mise en œuvre en milieu organique nécessite aussi l'addition de plastifiants et d'agents réticulants. Le

produit ainsi obtenu possède de bonnes propriétés d'adhésion, a une viscosité moyenne sur Brookfield (à 20°C, II/6) comprise entre 800 et 1000 mPa.s. Sa teneur en matières sèches est proche de 60 % ;

5 d) soit un polymère hydrophile polyvinylpyrrolidone et plus particulièrement de type 1-vinyl-2-pyrrolidone de masse moléculaire comprise entre 30 000 et 1 500 000, ou une combinaison de ces mêmes composés. Sous forme solubles ces produits (par exemple KOLLIDON 30®, KOLLIDON 12F® et KOLLIDON
10 90F® de la société BASF) sont disponibles sous forme de poudres hygroscopiques de taille granulométrique différente et permettent la fabrication d'une matrice "sèche" dont l'adhésivité se développera après humidication préalable de la peau et se développera au cours du temps d'application. Lorsqu'ils ne sont
15 pas utilisés pour leurs propriétés d'hydrosolubilité, ces polymères peuvent augmenter la stabilité de MAAA en agissant sur le volume libre de copolymères acryliques ;

e) soit un polymère hydrophile alcool polyvinylique de masse moléculaire comprise entre 30000 et 200000 ou une
20 combinaison de ces mêmes composés. Sous forme soluble, ces produits (par exemple RHODOVIOL 25/140® de la société Rhone-Poulenc) sont disponibles sous forme de poudres hygroscopiques, utilisées pour leurs propriétés d'agents viscosifiants, de surfactants non ioniques ou de filmogènes. Dans le cas présent,
25 ils participent à la fabrication d'une matrice "sèche" dont l'adhésivité se développera après humidication préalable de la peau et se développera au cours du temps d'application ;

f) soit un polymère appartenant au groupe des silicones. Sous forme soluble, ces produits (par exemple BIO-PSA®X7-4602 de
30 la société Dow Corning) sont disponibles sous forme de solution dans l'acétate d'éthyle, de viscosité moyenne comprise entre 800 et 1200 mPa.s ;

g) soit un polymère appartenant à la famille des éthers de cellulose partiellement substitués, comme

l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la
carboxyméthylcellulose sodique ou à celle des gommes
polysaccharides. Sous forme soluble, ces produits (par exemple
RHODIGEL 200 de la société Rhodia) sont disponibles sous des
5 masses moléculaires comprises entre 80 000 et 1 200 000,
permettant l'obtention de gels hydroalcooliques de viscosité
variable ;

h) soit un polymère appartenant au groupe des carbomers ;
ces polymères de synthèse sont obtenus par copolymérisation de
10 l'acide acrylique avec de l'allylsucrose ou des éthers
allyliques de pentaérythritol. Après avoir été neutralisés, ces
carbomers (par exemple CARBOMER 943P de la société BF Goodrich)
permettent l'obtention de gels hydroalcooliques de viscosité et
texture variables.

15 Parmi les adjuvants de la formulation, qui conviennent
selon l'invention, on peut citer l'emploi de plastifiants
hydrophiles capables de stabiliser la dispersion du principe
actif dans les polymères, soit d'améliorer la tolérance cutanée
du dispositif transdermique. On peut citer de préférence les
20 polyéthylène glycols ainsi que le glycérol, seuls ou en
association.

Le support qui protège la matrice adhésive pourra être tout
support généralement utilisé dans la formulation de dispositifs
transdermiques, occlusif et inerte vis à vis des constituants de
25 la matrice. Parmi les produits généralement utilisés, il faut
citer les films polyéthylène, polypropylène, polyester, les
complexes multicouches constitués des matières précédentes
associés par exemple à de fines couches d'aluminium, les
associations de copolymères d'acétate de vinyle et d'éthylène
30 sous forme de films ou de mousse. De préférence, on utilisera
soit un film support polyester, soit un complexe multicouche de
type polyéthylène basse densité et chlorure de polyvinylidène.

Le protecteur qui constitue la partie jetable du dispositif
adhésif avant application est généralement un produit présentant

de bonnes propriétés de découpe, inerte vis à vis des composants de la matrice ; il faut citer parmi les produits les plus souvent utilisés, les films papier, polyester, polychlorure de vinyle. De préférence, on utilisera un film polyester siliconé
5 ou fluoré qui pourra être préalablement découpé afin de faciliter son retrait avant application.

Le dispositif final sera emballé par une protection étanche de type sachet à l'aide de films complexes polyéthylène-aluminium, soit de type blister.

10 Selon l'invention, on préconise également une variation qui consiste en la présence d'antioxydant ou d'agents séquestrants, qui sous forme de quantités ajustées, renforcent la stabilité de la composition.

Selon l'invention, on préconise également une variation qui
15 consiste en la présence d'un ou plusieurs promoteurs d'absorption et/ou d'agents solubilisants, qui sous forme de quantités ajustées, facilitent la perméation cutanée du principe actif ou sa solubilisation dans la matrice adhésive.

Les exemples ci-après illustrent l'invention sans toutefois
20 la limiter :

Exemple 1 :

Par mélange de dexefaroxan chlorhydrate dans l'adhésif, ajout des autres ingrédients, enduction, séchage et découpe, on
25 réalise une composition comprenant :

Dexefaxoran chlorhydrate	15,4 mg (équivalent à 10% m/m base)
Duro-Tak 387-2516®	131.3 mg
30 Kollidon 12PF®	7.7 mg
Support Hostaphan RN 23 MED	20 cm ²
Protecteur Gelroflex 75 µm	20 cm ²

Exemple 2 :

Par mélange de dexefaroxan chlorhydrate dans l'adhésif, ajout des autres ingrédients, enduction, séchage et découpe, on réalise une composition comprenant :

5	Dexefaxoran chlorhydrate	16,5 mg (équivalent à 10% m/m base)
	Duro-Tak 387-2052®	138.9 mg
	Kollidon 12PF®	8.1 mg
10	Support Hostaphan RN 23 MED	20 cm ²
	Protecteur Gelroflex 75 µm	20 cm ²

Exemple 3 :

Par mélange de dexefaroxan chlorhydrate dans l'adhésif, ajout des autres ingrédients, enduction, séchage et découpe, on réalise une composition comprenant :

	Dexefaxoran chlorhydrate	16,0 mg (équivalent à 10% m/m base)
20	Eudragit E100	87.4 mg
	Acétyltributylcitrate	43.9 mg
	Kollidon 12PF®	8.0 mg
	Acide succinique	3.4 mg
	Support Hostaphan RN 23 MED	20 cm ²
25	Protecteur Gelroflex 75 µm	20 cm ²

Exemple 4 :

Par mélange de dexefaroxan chlorhydrate dans l'adhésif, ajout des autres ingrédients, enduction, séchage et découpe, on réalise une composition comprenant :

15

	Dexefaxoran chlorhydrate	16.6 mg (équivalent à 10% m/m base)
	Glycérol	29.6 mg
	Macrogol 600P	30.2 mg
5	Polyvidone K30	44.6 mg
	Polyvidone K90	22.3 mg
	Rhodoviol 25/140	21.2 mg
	Support Hostaphan RN 23 MED	20 cm ²
	Protecteur Gelroflex 75 µm	20 cm ²

10

Exemple 5 :

Par mélange de dexefaroxan chlorhydrate dans l'adhésif, ajout des autres ingrédients, enduction, séchage et découpe, on réalise une composition comprenant :

15

	Dexefaxoran chlorhydrate	15,7 mg (équivalent à 10% m/m base)
	BioPsa MD7-4602	140.9 mg
	Support Hostaphan RN 23 MED	20 cm ²
20	Protecteur Gelroflex 75 µm	20 cm ²

Exemple 6 :

Par mélange de dexefaroxan chlorhydrate dans les autres ingrédients, homogénéisation, et conditionnement on réalise une composition comprenant :

25

	Dexefaroxan chlorhydrate	1 g (équivalent à 1% m/m base)
	Rhodigel 200	7 g
	Nipagine	0.25 g
30	Nipasol	0.25 g
	Alcool éthylique à 95 % v/v	42.0 g
	Eau	qsp 100 g

35

Exemple 7 :

Par mélange de dexefaroxan chlorhydrate dans les autres ingrédients, homogénéisation, et conditionnement on réalise une composition comprenant :

5	Dexefaxoran chlorhydrate	1 g (équivalent à 1% m/m base)
	Carbomer P 934	15 g
	Triéthanolamine	0.5 g
	Alcool isopropylique	43.5 g
10	Paraffine liquide	10 g
	Cetiol	15 g
	Cetomacrogol 1000	15 g

D'autres aspects de l'invention apparaîtront à la lecture
15 de la description détaillée qui suit. L'invention sera aussi mieux comprise à l'aide des dessins annexés sur lesquels :

Les figures 1a et 1b représentent les quantités libérées de dexefaroxan base ex vivo à partir de peaux animales, respectivement en quantité cumulée ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), et en flux
20 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$), dans le cas de formulations transdermiques selon l'invention.

Les meilleurs flux obtenus à l'état d'équilibre à partir de ces formulations sont compris entre 5 et 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Comparés à ceux obtenus à partir d'une solution hydroalcoolique du même
25 principe actif, ils sont plus faibles, ce qui s'explique par les caractéristiques bien différentes de la formulation galénique elle-même. En effet, en règle générale, les cinétiques de libération sont plus rapides à partir de formes topiques gel vis à vis de formes transdermiques.

30 Les valeurs de flux obtenues plus particulièrement avec les Exemples 2 et 3 selon l'invention, confirment la possibilité d'envisager une formulation transdermique à base de dexefaroxan chlorhydrate. En effet, en utilisant comme ratio de perméation entre peau humaine et peaux de souris un facteur 3 communément

reconnu, et pour une surface moyenne de dispositif de 25 cm², la quantité de dexefaroxan (exprimée sous forme base) administrée chez l'homme serait comprise entre 0.9 et 1.7 mg.

Les figures 2a et 2b représentent les quantités libérées de
5 dexefaroxan base ex vivo à partir de peaux animales, respectivement en quantité cumulée (µg/cm²), et en flux (µg/cm²/h), dans le cas de formulations transdermiques selon l'exemple 1 de l'invention, en comparant différentes concentrations.

10 Les valeurs de flux obtenues plus particulièrement avec l'Exemple 1 selon l'invention, confirment la possibilité d'envisager de moduler la libération du principe actif. Les quantités libérées à 24 heures augmentent significativement en fonction de la concentration en dexefaroxan.

15 Afin de mettre en évidence l'action de composés capables de favoriser la perméation cutanée, des études de perméation ex vivo sur peaux animales sont mises en œuvre à l'aide d'un produit de référence dont la cinétique constitue "un blanc", puis après pré traitement préalable de la peau avec le composé
20 promoteur.

La figure 3 représente les quantités exprimées en dexefaroxan base des quantités cumulées (µg/cm²) ; il s'agit de comparer le lot de référence CM586 avec ou sans pré traitement individuel par des promoteurs.

25 Le rapport de la quantité cumulée à 24 h de l'essai par rapport à la référence permet de calculer un indice de perméation (IP) qui reflète la capacité du produit testé à favoriser le flux exprimé en dexefaroxan base ; le classement des promoteurs testés par ordre croissant de cet indice est le
30 suivant ; il met en évidence un effet plus marqué des promoteurs polaires.

	IP
N,N-diéthyl-m-toluamide	22.2
Glycéryloléate	9.2
Acide oléique	8.8
Sorbitan monooléate	2.6
Mannitan oléate	2.4

La figure 4 représente les quantités libérées d'idazoxan base et chlorhydrate, ex vivo à partir de peaux animales, dans
5 le cas de solutions hydroalcooliques selon l'invention.

Les quantités libérées à 24 h sont significativement plus importantes pour la forme base de l'idazoxan, ce qui confirme le bon potentiel de perméation cutanée de cette molécule.

REVENDICATIONS

1. Préparation pharmaceutique topique, caractérisée en ce qu'elle est constituée par l'association d'un oxan et d'un
5 excipient pharmaceutiquement acceptable permettant l'administration transdermique dudit oxan.

2. Préparation pharmaceutique topique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient à titre de principe actif un dérivé d'imidazoline ayant des propriétés
10 antagonistes des récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques, et en particulier l'idazoxan, les alcoxy-idazoxans, un dérivé de benzodioxanne imidazoline fluoré, un dérivé de 2,3-dihydroxybenzofuranne disubstitué en position 2 tel que l'efaroxan ou le dexefaroxan, lesdits principes actifs précités pouvant être utilisés sous
15 leur forme racémique ou sous la forme de différents mélanges énantiomères, sous forme de base libre ou de sels d'addition d'acide pharmacologiquement acceptables tels que le chlorhydrate.

3. Préparation pharmaceutique topique selon les revendications 1 et 2, caractérisée en ce qu'elle se présente
20 sous la forme d'une crème, d'une pommade, d'un gel, d'un distributeur aérosol ou spray filmogène.

4. Préparation pharmaceutique topique selon les revendications 1 et 2, caractérisée en ce qu'elle se présente
25 sous la forme d'un dispositif matriciel transdermique.

5. Dispositif transdermique selon la revendication 4, comportant un support, un protecteur et une matrice auto adhésive, caractérisé en ce que ladite matrice comprend ;

a) 40 à 95 parties en poids d'au moins un copolymère adhésif constitutifs d'une matrice auto adhésive active
30 MAAA ;

b) 5 à 40 parties en poids de plastifiants ou solvants de fabrication ;

c) 5 à 20 parties en poids d'un oxan ;

d) 0 à 20 parties en poids d'agent solubilisant et/ou d'adjuvant de perméation.

6. Dispositif matriciel selon la revendication 5, caractérisé en ce que le copolymère adhésif est composé soit d'un ou plusieurs polyacrylates adhésifs, soit d'un ou plusieurs polymères hydrophiles, soit de polymères siliconés.

7. Dispositif matriciel selon la revendication 6, caractérisé en ce que le copolymère adhésif est un copolymère acrylique adhésif formé d'au moins deux des monomères parmi les produits ci-après désignés, l'acide acrylique, le butylacrylate, le 2-éthylhexylacrylate, le vinylacétate, le méthylacrylate, le glycidylméthacrylate, le 2-hydroxyéthylacrylate, le méthylméthacrylate, la n-vinylpyrrolidone, le butylméthacrylate, les esters méthacryliques et le diméthylaminoéthylméthacrylate.

8. Dispositif matriciel selon la revendication 6, caractérisé en ce que le polymère hydrophile est obtenu par combinaison d'alcool polyvinylique et de polyvinylpyrrolidone.

9. Dispositif matriciel selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'adjuvant plastifiant fait partie soit de la famille des huiles minérales tel que le glycérol, soit de produits obtenus par polymérisation de l'éthylène et de préférence de type polyéthylène glycol de masse moléculaire comprise entre 200 et 8 000.

10. Dispositif matriciel selon la revendication 6, caractérisé en ce que le polymère est de type polydiméthylsiloxane, obtenu par condensation d'un silanol sur une résine silicate.

11. Dispositif matriciel selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que sa matrice comprend pour un total de 100 parties en poids :

a) 60 à 80 parties en poids d'un copolymère acrylique adhésif et autoréticulable, sous la forme d'une solution à environ 47.5 % p/v de copolymère 2-éthylhexylacrylate, glycidylméthacrylate, 2-hydroxyéthylacrylate, vinylacétate et en

tant qu'agent de réticulation, de polybutyltitanate, ledit copolymère adhésif "prêt à l'emploi" ayant une température de transition vitreuse de -50°C ;

b) 0.5 à 10 parties en poids de polyvidone ;

5 c) 5 à 15 parties en poids de dexefaroxan sous forme chlorhydrate ;

d) 0 à 2 parties en poids d'antioxydant ;

e) 0 à 15 parties en poids d'un ou plusieurs promoteurs d'absorption.

10 12. Dispositif matriciel selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que sa matrice comprend pour un total de 100 parties en poids :

a) 60 à 80 parties en poids d'un copolymère acrylique adhésif et autoréticulable, sous la forme d'une solution à
15 environ 47.5 % p/v de copolymère acide acrylique, butylacrylate, 2-éthylhexylacrylate, vinylacétate et, en tant qu'agent de réticulation, d'acétylacétonate d'aluminium, ledit copolymère adhésif "prêt à l'emploi" ayant une température de transition vitreuse de -50°C ;

20 b) 0.5 à 10 parties en poids de polyvidone ;

c) 5 à 15 parties en poids de dexefaroxan sous forme chlorhydrate ;

d) 0 à 2 parties en poids d'antioxydant ;

25 e) 0 à 15 parties en poids d'un ou plusieurs promoteurs d'absorption.

13. Dispositif matriciel selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que sa matrice comprend pour un total de 100 parties en poids :

a) 30 à 60 parties en poids d'un copolymère acrylique
30 adhésif, sous la forme d'une solution à environ 60 % p/v de copolymère diméthylaminoéthylméthacrylate, esters méthacryliques et en tant qu'agent de réticulation, d'acide succinique, et en tant qu'agent plastifiant d'acétyltributylcitrate ;

b) 0.5 à 10 parties en poids de polyvidone ;

c) 5 à 10 parties en poids de dexefaroxan sous forme chlorhydrate ;

d) 0 à 2 parties en poids d'antioxydant ;

e) 0 à 15 parties en poids d'un ou plusieurs promoteurs
5 d'absorption.

14. Dispositif matriciel selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que sa matrice comprend pour un total de 100 parties en poids ;

a) 5 à 20 parties en poids d'alcool polyvinylique ;

10 b) 20 à 60 parties en poids de polyvidone ;

c) 10 à 30 parties en poids de glycérol ;

d) 10 à 30 parties en poids de polyéthylénéglycol ;

e) 5 à 15 parties en poids de dexefaroxan sous forme chlorhydrate ;

15 f) 0 à 2 parties en poids d'antioxydant ;

g) 0 à 15 parties en poids d'un ou plusieurs promoteurs d'absorption.

15. Dispositif matriciel selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que sa matrice comprend
20 pour un total de 100 parties en poids ;

a) 70 à 95 parties en poids de polymère silicone ;

b) 5 à 15 parties en poids de dexefaroxan sous forme chlorhydrate ;

c) 0 à 2 parties en poids d'antioxydant ;

25 d) 0 à 15 parties en poids d'un ou plusieurs promoteurs d'absorption.

16. Dispositif matriciel selon la revendication 1, caractérisé en ce que la formulation topique comprend pour un total de 100 parties en poids ;

30 a) 5 à 30 parties en poids de polymère polysaccharidique ;

b) 1 à 15 parties en poids de dexefaroxan sous forme chlorhydrate ;

c) 5 à 30 parties en poids d'éthanol ;

d) 20 à 60 parties en poids d'eau ;

e) 0 à 15 parties en poids d'un ou plusieurs promoteurs d'absorption.

17. Dispositif matriciel selon la revendication 1, caractérisé en ce que la formulation topique comprend pour un
5 total de 100 parties en poids :

a) 2 à 40 parties en poids de carbomer ;

b) 1 à 15 parties en poids de dexefaroxan sous forme chlorhydrate ;

c) 5 à 25 parties en poids d'alcool isopropylique ;

10 d) 5 à 25 parties en poids de polyoxyéthylène alkyl ether ;

e) 5 à 25 parties en poids d'esters acides gras ;

f) 5 à 25 parties en poids d'esters d'alcools gras ;

g) 0 à 15 parties en poids d'un ou plusieurs promoteurs d'absorption.

15 18. Dispositif matriciel selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, caractérisé par la présence d'un ou plusieurs promoteurs d'absorption, préférentiellement sélectionné parmi les alcools, glycols, polyglycols, amides du type pyrrolidone et dérivés, surfactants du type non ioniques,
20 polysorbates, alkyléthers, aryléthers, poloxamers, acides gras saturés ou insaturés, à chaîne carbonée comprise entre C₅ et C₃₀, alcools gras, glycérides polyglycolysés seuls ou mélangés, glycols esters de propylène glycol ou de polyglycérol, esters d'acides gras du type polyol, alkylglycéryl éther, propylène
25 glycol, glycérine, polyoxyéthylène glycérol, polyglycérol, sorbitan, polyoxyéthylène sorbitan, polyoxyéthylène castor oil, alkyl éther, esters de sucres, dérivés de collagènes, huiles essentielles terpéniques, composés du type m-diéthyltoluamide, composés antipurigineux du type crotamiton, composés du type
30 phospholipides, dérivés de la lécithine, dérivés de la néo hespéridine dihydrochalcone.

19. Procédé pour la préparation d'un dispositif matriciel adhésif suivant l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

. préparer un prémélange de principe actif dans le(s) cosolvant(s) de l'adhésif ou dans un solvant supplémentaire de fabrication, afin d'obtenir soit une solution, soit une dispersion ;

5 . ajouter au prémélange précédent les quantités nécessaires de plastifiants et d'adhésif ;

. déposer directement le mélange sur un film support de préférence de type polyester siliconé, de façon à obtenir une couche d'épaisseur comprise entre 50 et 100 g/m² (exprimée en grammage sec) ;

10 . sécher l'enduction ainsi obtenue afin d'évaporer les solvants de fabrication et permettre la réticulation des polymères, par séchage progressif à une température comprise entre 50°C et 110°C, et préférentiellement via des modes de séchage différents ;

15 . contre-coller sur l'enduction séchée un film occlusif par exemple de type polyester ;

. découper à la surface désirée et conditionner en sachet.

20. Utilisation d'un oxan tel que défini dans la revendication 2 pour la fabrication d'une préparation pharmaceutique topique destinée au traitement de la lipolyse et de l'obésité.

21. Utilisation d'un oxan tel que défini dans la revendication 2 pour la fabrication d'un dispositif matriciel transdermique destiné au traitement de la maladie d'Alzeihmer, 25 de la paralysie supranucléaire progressive (PSP), de la maladie de Parkinson ou de la dépression.

1 / 3

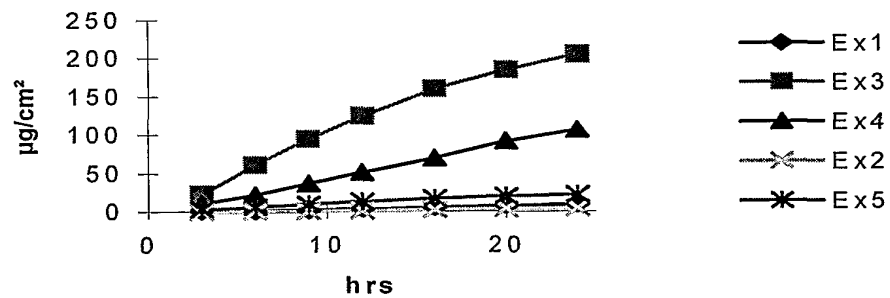


FIG. 1a

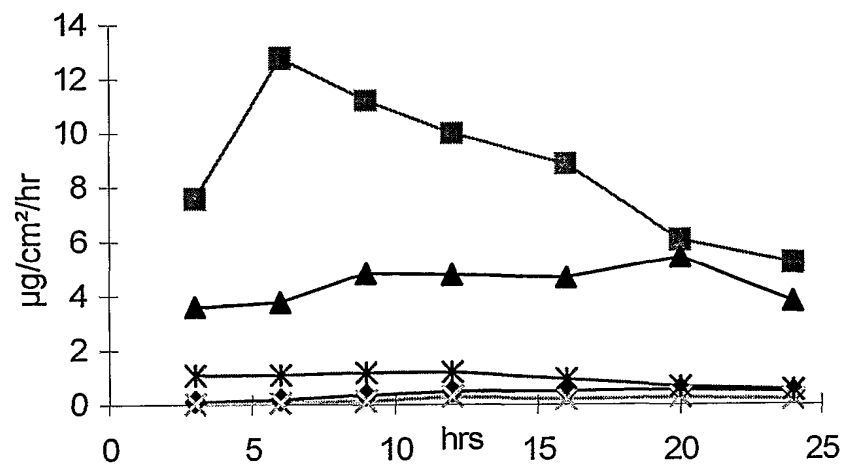


FIG. 1b

2 / 3

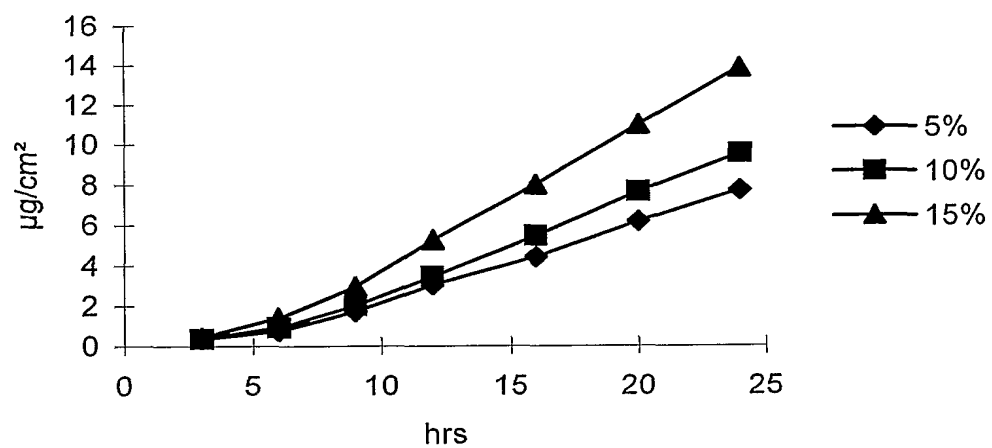


FIG. 2a

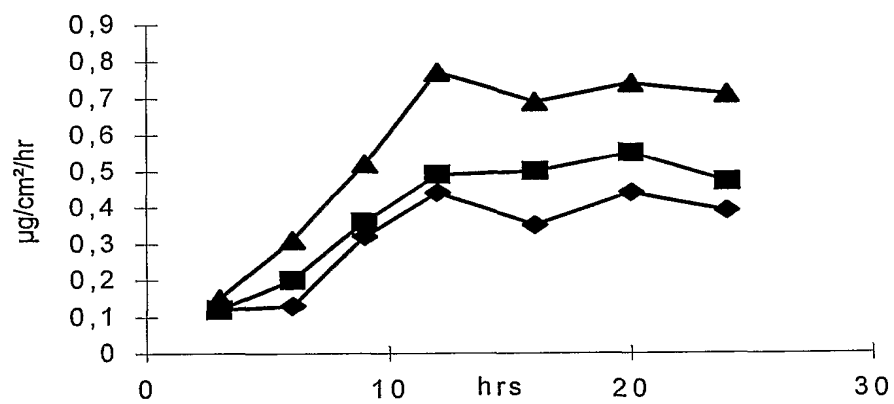


FIG. 2 b

3 / 3

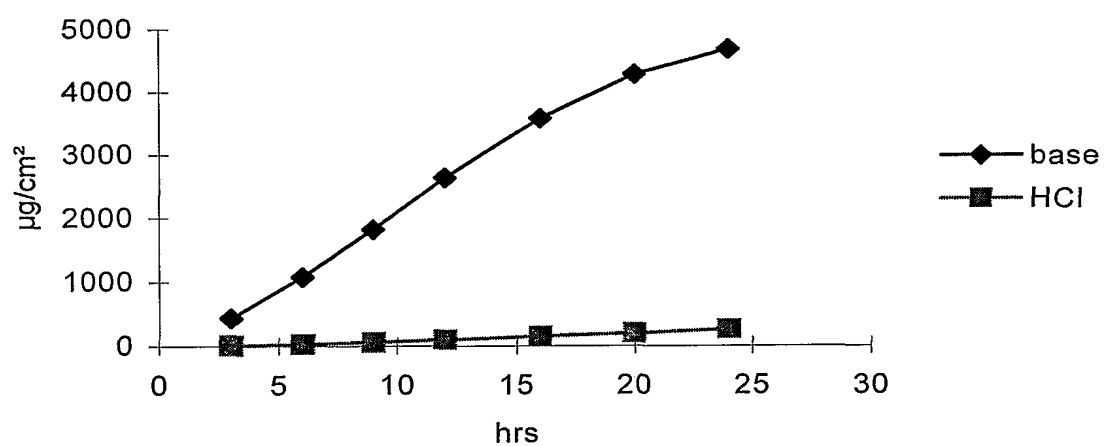


FIG. 3

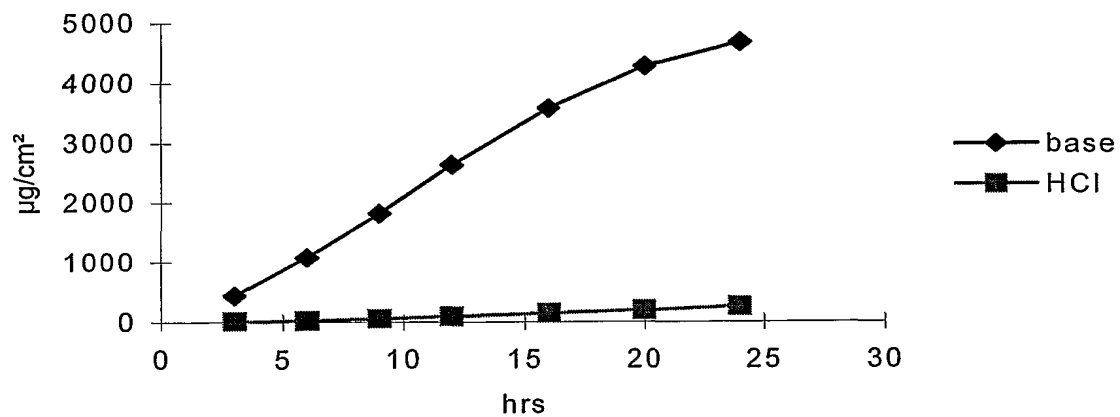


FIG. 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 01/02980

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/70 A61K31/4178

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 635 204 A (GEVIRTZ ET AL.) 3 June 1997 (1997-06-03) column 3, line 37 - line 41 claim 7	1,2
A	WO 98 37870 A (CYGNUS, INC.) 3 September 1998 (1998-09-03)	1-20
Y	claims 1,5	21
Y	WO 94 13285 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 23 June 1994 (1994-06-23) the whole document	21
P,X	WO 01 39740 A (PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE) 7 June 2001 (2001-06-07) the whole document page 3, line 1 - line 3	1-4,20

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 January 2002

Date of mailing of the international search report

25/01/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/02980

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5635204	A	03-06-1997	NONE	
WO 9837870	A	03-09-1998	US 5879701 A AU 6670998 A CA 2252772 A1 EP 0910353 A1 JP 2000509734 T WO 9837870 A1	09-03-1999 18-09-1998 03-09-1998 28-04-1999 02-08-2000 03-09-1998
WO 9413285	A	23-06-1994	FR 2698789 A1 AT 181503 T AU 687023 B2 AU 5653094 A CA 2151039 A1 DE 69325462 D1 EP 0671915 A1 WO 9413285 A1 JP 8504203 T NZ 258591 A ZA 9309153 A	10-06-1994 15-07-1999 19-02-1998 04-07-1994 23-06-1994 29-07-1999 20-09-1995 23-06-1994 07-05-1996 24-06-1997 05-08-1994
WO 0139740	A	07-06-2001	FR 2801786 A1 WO 0139740 A1	08-06-2001 07-06-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Union internationale No
PCT/FR 01/02980

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K9/70 A61K31/4178

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 635 204 A (GEVIRTZ ET AL.) 3 juin 1997 (1997-06-03) colonne 3, ligne 37 - ligne 41 revendication 7	1,2
A	WO 98 37870 A (CYGNUS, INC.) 3 septembre 1998 (1998-09-03)	1-20
Y	revendications 1,5	21
Y	WO 94 13285 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 23 juin 1994 (1994-06-23) le document en entier	21
P,X	WO 01 39740 A (PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE) 7 juin 2001 (2001-06-07) le document en entier page 3, ligne 1 - ligne 3	1-4,20

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

18 janvier 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25/01/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Benz, K

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De le Internationale No

PCT/FR 01/02980

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5635204	A	03-06-1997	AUCUN	
WO 9837870	A	03-09-1998	US 5879701 A	09-03-1999
			AU 6670998 A	18-09-1998
			CA 2252772 A1	03-09-1998
			EP 0910353 A1	28-04-1999
			JP 2000509734 T	02-08-2000
			WO 9837870 A1	03-09-1998
WO 9413285	A	23-06-1994	FR 2698789 A1	10-06-1994
			AT 181503 T	15-07-1999
			AU 687023 B2	19-02-1998
			AU 5653094 A	04-07-1994
			CA 2151039 A1	23-06-1994
			DE 69325462 D1	29-07-1999
			EP 0671915 A1	20-09-1995
			WO 9413285 A1	23-06-1994
			JP 8504203 T	07-05-1996
			NZ 258591 A	24-06-1997
			ZA 9309153 A	05-08-1994
WO 0139740	A	07-06-2001	FR 2801786 A1	08-06-2001
			WO 0139740 A1	07-06-2001